

Impfung gegen Hepatitis E: Ergebnisse der ersten Studie zur Langzeit-Wirksamkeit des neuen Impfstoffes

Jürgen Wenzel und Wolfgang Jilg

Hepatitis-E-Viren sind weltweit verbreitet. Epidemiologie und klinische Erscheinungen sind allerdings weitestgehend vom Genotyp des Erregers abhängig. Die ausschließlich auf den Menschen beschränkten Viren des Genotyps 1 und 2 kommen vor allem in Entwicklungs- und Schwellenländern vor und werden in erster Linie durch verunreinigtes Trinkwasser übertragen. Sie sind dort die häufigste Ursache akuter Virushepatitiden junger Erwachsener und insbesondere auf dem indischen Subkontinent verantwortlich für schwere, oft fulminante Verläufe bei Schwangeren. Viren der Genotypen 3 und 4 sind dagegen auch in den Industrienationen Europas und Nordamerikas endemisch. Sie sind in Schweinen und Wildschweinen weit verbreitet und wurden auch in anderen Tierarten nachgewiesen. Auf den Menschen werden beide Viren wahrscheinlich durch kontaminierte Nahrungsmittel tierischen Ursprungs übertragen. Die Mehrzahl der durch den Genotyp 3 hervorgerufenen Hepatitiden verläuft relativ blande, schwere Fälle treten aber bei vorgeschädigter Leber auf. Bei Immunsupprimierten kann der Erreger persistieren und zu chronischen Hepatitiden führen. Die Durchseuchung in der Bevölkerung scheint in Europa und Nordamerika sehr hoch zu sein. In Deutschland beträgt sie durchschnittlich 17%, trotzdem führt aber offenbar nur ein verschwindend kleiner Teil der Infektionen zu einer klinisch manifesten Erkrankung (Faber et al 2012). Seroprävalenzstudien sprechen dafür, dass die Infektion vor 15-20 Jahren häufiger war als jetzt (Wenzel et al 2015). Die seit 2006 zu beobachtende kontinuierliche Zunahme der gemeldeten akuten Fälle in Deutschland dürfte daher höchstwahrscheinlich der gesteigerten Aufmerksamkeit geschuldet sein, die dieser Infektion in der letzten Zeit geschenkt wurde. Ob damit allerdings auch der sprunghafte Anstieg in den letzten beiden Jahren zu erklären ist, der 2015 mit 1.246 Fällen nahezu zu einer Verdopplung gegenüber dem Vorjahr führte, oder ob die Inzidenz der Infektion tatsächlich wieder zunimmt, wie eine aktuelle Studie aus den Niederlanden vermuten lässt (Hogema et al 2014), ist momentan unklar.

Vielfache Versuche, einen Impfstoff gegen die Hepatitis E zu entwickeln, führten zu zwei Vakzinen, die sich in groß angelegten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien als wirksam erwiesen (Zhang et al 2013). Beide Impfstoffe enthalten unterschiedlich große, gentechnisch hergestellte Anteile des HEV ORF2-Proteins, des viralen Kapsidproteins, vom Genotyp 1. Ein Impfstoff besteht aus einer rekombinanten 56 kDa großen Sequenz des Kapsidproteins und ist mit Aluminiumhydroxid adjuvantiert (Tsarev et al. 1994). In einer Studie in Nepal mit insgesamt knapp 1800 Teilnehmern zeigte der Impfstoff nach 3 Injektionen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 26 Monaten eine Wirksamkeit von 96% bei sehr guter Verträglichkeit (Shrestha et al. 2007). Die Produktion dieses Impfstoffs wurde allerdings eingestellt.

Der zweite Impfstoff enthält das sogenannte HEV 239-Protein, einen 239 Aminosäuren langen Bereich aus dem Kapsidprotein des Virus, das in *E. coli* exprimiert wird. Die gereinigten HEV 239-Proteine lagern sich zu Homodimeren zusammen, die ihrerseits wieder zu kugelförmigen „virus-like-particles“ mit einem Durchmesser von 13 nm aggregieren (Li et al. 2005). Der Impfstoff besteht aus diesen Partikeln, die ebenfalls an Aluminiumhydroxid adsorbiert sind. In Versuchen an Rhesusaffen

zeigte dieser Impfstoff eine gute Wirksamkeit gegenüber Viren des Genotyps 1 (also dem homologen Genotyp) ebenso wie gegenüber Genotyp-4-Erregern (Li et al. 2005).

Der Impfstoff wurde an über 100 000 Probanden in China getestet. Innerhalb von 13 Monaten erkrankten 15 Probanden der Kontrollgruppe (die Hepatitis-B-Impfstoff erhalten hatten) an einer akuten Hepatitis E, aber keiner aus der Verumgruppe (Zhu et al. 2010). Der Impfstoff wurde 2011 in China unter dem Namen „Hecolin“ zum Einsatz bei Personen ab 16 Jahren zugelassen (Park 2012).

Nun liegen die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung der Teilnehmer der oben erwähnten Studie vor (Zhang et al 2015). Die Probanden wurden nach der ersten Impfung für im Mittel 4,5 Jahre nachbeobachtet und alle akuten Hepatitis E-Fälle registriert.

Im Beobachtungszeitraum wurden in der Kontrollgruppe 53 Fälle von akuter Hepatitis E, in der Impfstoffgruppe 7 Fälle diagnostiziert. Damit ergab sich eine Wirksamkeit von 86,8% in der „intention-to treat“-Analyse (Einbeziehung aller wenigstens einmal geimpfter Probanden). In der „per-protocol“-Analyse, in der nur die Probanden berücksichtigt wurden, die in der Kontroll- wie in der Verumgruppe alle drei Impfungen erhalten hatten, errechnete sich eine Wirksamkeit von 93,3% (45 Fälle in der Kontrollgruppe gegenüber 3 Fällen in der Gruppe der gegen HEV Geimpften). Bei 29 erkrankten Teilnehmern wurden die Viren sequenziert. 26 waren mit Erregern des Genotyps 4 infiziert, bei 3 fanden sich Genotyp-1-Viren.

Bei 5567 der gegen HEV geimpften Probanden, wurden initial und im weiteren Verlauf die Antikörper gegen HEV bestimmt. 2895 (52%) waren zu Beginn seronegativ. Bei 99,9% führte die Impfung zur Serokonversion; 87% derer, die alle 3 Impfungen bekommen hatten, waren auch am Ende der Studie noch Anti-HEV-positiv.

Diese Studie bestätigt die Ergebnisse der ersten Untersuchung zur guten Wirksamkeit und Verträglichkeit des Hepatitis-E-Impfstoffs und zeigt darüber hinaus, dass die Schutzwirkung für mindestens 4,5 Jahre anhält. Allerdings ist auffallend, dass 90% der Erkrankungen durch den Genotyp 4 verursacht wurden – die Wirksamkeit gegenüber den anderen drei Genotypen muss also noch bewiesen werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass der Impfstoff auch davor Schutz verleiht. Er enthält ein Antigen des Genotyps 1 und sollte daher auf jeden Fall vor diesem Genotyp schützen - es kamen ja Genotyp-1-Infektionen vor. Die Schutzwirkung dürfte sich aber auch auf die Genotypen 2 und 3 erstrecken, weil alle 4 Genotypen dem gleichen Serotyp angehören.

Nicht geklärt ist der Art des Schutzes. Aufgrund des Studiendesigns wurden nur klinisch manifeste Erkrankungen berücksichtigt. Weil nur ein Bruchteil aller Infektionen mit HEV zu einer Erkrankung führt, dürften sich also im Beobachtungszeitraum wesentlich mehr Infektionen als Erkrankungen ereignet haben. Tatsächlich waren von 338 Probanden des Kontrollkollektivs, die zu Beginn der Studie seronegativ waren, nach 54 Monaten 29, d.h. 8,6%, Anti-HEV positiv, wurden also infiziert. Rechnet man diese Zahl hoch, kommt man auf 4842 Infektionen, die sich im Beobachtungszeitraum im Kontrollkollektiv ereignet haben – nur 53 davon, also nur 1,1%, wurden als Erkrankung registriert. Die Gruppe der Geimpften dürfte genau so vielen Viruskontakten ausgesetzt gewesen sein. Die Studie kann nun keine Aussage darüber machen, ob auch alle diese Infektionen verhindert wurden. Das mag irrelevant erscheinen, denn das Hauptziel einer Impfung ist ja die Verhütung von Krankheit. Weil aber bei Patienten unter Immunsuppression Infektionen mit HEV persistieren und zu chronischen Hepatitiden führen können, kommt auch der Verhütung von Infektionen eine Bedeutung zu.

Für wen ist die Impfung nun sinnvoll? In Gegenden, in denen der Genotyp 1 vorherrscht, der immer wieder zu kleineren oder größeren Ausbrüchen führt, ist ihr Einsatz für Riegelungsimpfungen in Ausbruchssituationen naheliegend. Ebenfalls angezeigt dürfte in diesen Regionen die Impfung von Frauen mit Kinderwunsch bzw. von Schwangeren sein. In den Industrienationen, in denen der Genotyp 3 endemisch ist, sind die Hauptrisikogruppen wohl Immunsupprimierte und Menschen mit vorgeschädigter Leber, die im Falle einer Infektion schwer erkranken können. Darüberhinaus käme die Anwendung als Reiseimpfung in Frage. Vor einem derartigen Einsatz sollten allerdings Immunogenität, Wirkmechanismus und Sicherheit des Impfstoffs noch genauer untersucht werden (WHO 2015). Momentan ist der Impfstoff nur in China zu bekommen; auf Grund der fehlenden Zulassung außerhalb Chinas darf er derzeit nicht exportiert werden (Basnyat et al. 2015).

Literatur

- Basnyat B, Dalton HR, Kamar N, et al. Nepali earthquakes and the risk of an epidemic of hepatitis E. *Lancet*. 2015; 385: 2572-2573.
- Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, et al.: Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1654-1657.
- Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion* 2014; 54: 3092-3096.
- Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine* 2005; 23: 2893-2901.
- Park SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature* 2012; 491: 21-22.
- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356: 895-903.
- Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91: 10198-10202.
- Wenzel JJ, Sichler M, Schemmerer M, et al. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in southeastern Germany, 1996-2011. *Hepatology* 2014; 60: 1180-1186.
- World Health Organisation. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; 90: 185-200.
- Zhang J, Shih JW, Wu T, Li SW, Xia NS. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 79-88.
- Zhang J, Zhang X-F, Huang S-J, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372: 914-922
- Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895-902.

PD Dr. med. Jürgen Wenzel, Prof. Dr. med. Wolfgang Jilg
Konsiliarlabor für Hepatitis-A-Virus und Hepatitis-E-Virus, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg